

#2

PCT/JP00/00102

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

08.09.00

JP00/6162

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年 6月23日

REC'D 27 OCT 2000

WIPO

PCT

出 願 番 号

Application Number:

特願2000-189121

出 願 人

Applicant (s):

大正製薬株式会社  
佐藤 史衛

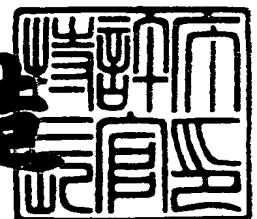
4

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年10月13日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3083309

【書類名】 特許願

【整理番号】 00TS-P3060

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県藤沢市鵠沼東2-1-901

【氏名】 佐藤 史衛

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 田名見 亨

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 田中 英雄

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 小野 直哉

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 八木 慎

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 平野 仁美

【特許出願人】

【識別番号】 000002819

【氏名又は名称】 大正製薬株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 000172282

【氏名又は名称】 佐藤 史衛

【代理人】

【識別番号】 100074114

【弁理士】

【氏名又は名称】 北川 富造

【電話番号】 03-3985-1111

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003551

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9703058

【包括委任状番号】 9111569

【ブルーフの要否】 要

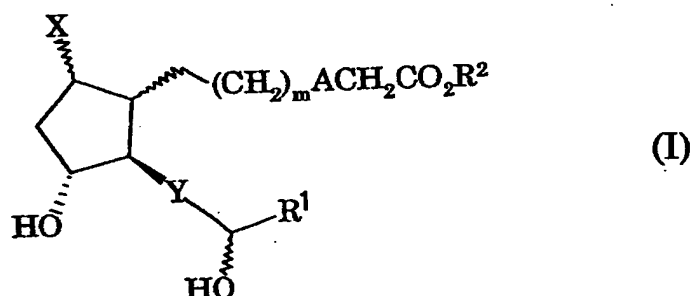
【書類名】 明細書

【発明の名称】 プロスタグランジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)

【化1】



(式中、Xは $\alpha$ 又は $\beta$ 置換のハロゲン原子を示し、Yはエチレン基、ビニレン基又はエチニレン基を示し、Aは $O(CH_2)_n$ 、 $S(O)_p(CH_2)_n$ 、 $O(CH_2)_qO(CH_2)_r$ 、 $O(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_r$ 、 $S(O)_p(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_r$ 又は $S(O)_p(CH_2)_qO(CH_2)_r$ を示し、 $R^1$ は $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{1-4}$ アルキル $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{5-10}$ アルキル基、 $C_{5-10}$ アルケニル基、 $C_{5-10}$ アルキニル基又は架橋環式炭化水素基を示し、 $R^2$ は水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基又は $C_{3-10}$ シクロアルキル基を示し、m及びpはそれぞれ0、1又は2を示し、nは1～5の整数を示し、qは1～3の整数を示し、rは0又は1を示す。)で表されるプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

【請求項2】 式(I)において、 $R^1$ が $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{1-4}$ アルキル $C_{3-10}$ のシクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{5-10}$ 分枝鎖状アルキル基、 $C_{5-10}$ 分枝鎖状アルケニル基、 $C_{5-10}$ 分枝鎖状アルキニル基又は架橋環式炭化水素基である請求項1に記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

【請求項3】 式(I)において、Xが $\alpha$ 又は $\beta$ 置換の塩素原子又は臭素原子であり、 $R^1$ が $C_{3-10}$ シクロアルキル基又は $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキル基で

あり、 $R^2$ が水素原子又は $C_{1-10}$ アルキル基である請求項1に記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

【請求項4】式(I)において、Yがビニレン基である請求項1～3のいずれかに記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

【請求項5】式(I)において、Yがエチニレン基である請求項1～3のいずれかに記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

【請求項6】式(I)において、Aが $S(O)_p(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_r$ 又は $S(O)_p(CH_2)_qO(CH_2)_r$ である請求項1～5のいずれかに記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

【請求項7】式(I)において、 $p=0$ である請求項1～6のいずれかに記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

【請求項8】式(I)において、 $m=0$ である請求項1～7のいずれかに記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

##### 【発明の属する技術分野】

本発明は新規なプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物に関する。

##### 【0002】

##### 【従来の技術】

プロスタグランジン（以下PGと称する）は、微量で種々の重要な生理作用を発揮することから医薬への応用を意図して天然PG及び夥しい数のその誘導体の合成と生物活性の検討が行われてきており、多数の文献や特許で報告されている。このうち特表平2-502009号には、9位がハロゲンで置換された一群のPG誘導体が開示されている。また、[K-H Thierauchら、ドラッグ・オブ・ザ・フューチャー(Drug of the Future)、第17巻、第809頁(1992年)]に、PGD<sub>2</sub>様のアゴニスト活性を有しているPG誘導体が報告されている。

【 0 0 0 3 】

また、PGの様々な中枢作用が報告されるとともに、脳内含量、生合成、代謝経路及びそれらの脳内局在や発達、加齢に伴う変化等が明らかとなり、PGによる睡眠、覚醒等との関連などに興味を持たれている。中でもPGD<sub>2</sub>は脳内における睡眠の発現や維持を調節する液性因子であることは既に知られており、サルでPGD<sub>2</sub>によって誘発された睡眠は、脳波や行動上において自発性の自然な睡眠と区別がつかないことが明らかとなり (Proc.Natl.Acad.Sci.USA,第85巻、第4082～4086頁(1988年))、新しい睡眠誘発作用を有する化合物として期待された。

【 0 0 0 4 】

しかしながら、PGD<sub>2</sub>を含めPGD<sub>2</sub>誘導体は脳内移行性及び安定性などの問題のため実用化されていない。また、PGD<sub>2</sub>誘導体以外のPG誘導体では、睡眠誘発作用に関する具体的な事実の記載はない。

【 0 0 0 5 】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、PGD<sub>2</sub>様のアゴニスト活性及び睡眠誘発作用を有する新規なPG誘導体を提供することにある。

【 0 0 0 6 】

【課題を解決するための手段】

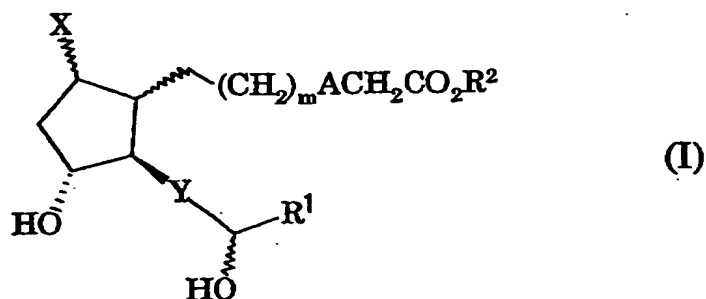
本発明者らは鋭意研究を進めた結果、下記式(I)で表される新規プロスタグランジン誘導体が、上記目的を達成できることを見出し、本発明を完成した。

【 0 0 0 7 】

すなわち、本発明は、式(I)

【 0 0 0 8 】

【化 2】



【0009】

(式中、Xは $\alpha$ 又は $\beta$ 置換のハロゲン原子を示し、Yはエチレン基、ビニレン基又はエチニレン基を示し、Aは $O(CH_2)_n$ 、 $S(O)_p(CH_2)_n$ 、 $O(CH_2)_qO(CH_2)_r$ 、 $O(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_r$ 、 $S(O)_p(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_r$ 又は $S(O)_p(CH_2)_qO(CH_2)_r$ を示し、 $R^1$ は $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{1-4}$ アルキル $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{5-10}$ アルキル基、 $C_{5-10}$ アルケニル基、 $C_{5-10}$ アルキニル基又は架橋環式炭化水素基を示し、 $R^2$ は水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基又は $C_{3-10}$ シクロアルキル基を示し、m及びpはそれぞれ0、1又は2を示し、nは1～5の整数を示し、qは1～3の整数を示し、rは0又は1を示す。)で表されるプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物である。

また、本発明は式(I)に示される化合物、その製薬学的に許容される塩又はその水和物を有効成分とする医薬である。

【0010】

本発明において、ビニレン基とはシス又はトランスビニレン基である。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

【0011】

$C_{3-10}$ シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などが挙げられる。

【0012】

$C_{1-4}$ アルキル $C_{3-10}$ シクロアルキル基とは、 $C_{1-4}$ の直鎖又は分枝鎖状アルキ

ル基で置換された  $C_{3-10}$  のシクロアルキル基を意味し、例えばメチルシクロプロピル基、メチルシクロヘキシル基、エチルシクロヘキシル基などが挙げられる。

## 【 0 0 1 3 】

$C_{3-10}$  シクロアルキル  $C_{1-4}$  アルキル基とは、 $C_{3-10}$  のシクロアルキル基で置換された  $C_{1-4}$  の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を意味し、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロヘプチルメチル基などが挙げられる。

## 【 0 0 1 4 】

$C_{5-10}$  アルキル基とは  $C_{5-10}$  の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を意味し、例えばペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、2,4-ジメチルペンチル基、2-エチルペンチル基、2-メチルヘプチル基、2-エチルヘキシル基、2-プロピルペンチル基、2-プロピルヘキシル基、2,6-ジメチルヘプチル基などが挙げられる。

## 【 0 0 1 5 】

$C_{5-10}$  アルケニル基とは、 $C_{5-10}$  の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル基を意味し、例えば3-ペンテニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘプテニル基、4-メチル-3-ペンテニル基、2,4-ジメチルペンテニル基、6-メチル-5-ヘプテニル基、2,6-ジメチル-5-ヘプテニル基などが挙げられる。

## 【 0 0 1 6 】

$C_{5-10}$  アルキニル基とは  $C_{5-10}$  の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル基を意味し、例えば3-ペンチニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、1-メチルペンタ-3-イニル基、2-メチルペンタ-3-イニル基、1-メチルヘキサ-3-イニル基、2-メチルヘキサ-3-イニル基などが挙げられる。

## 【 0 0 1 7 】

架橋環式炭化水素基としては、例えばボルニル基、ノルボルニル基、アダマンチル基、ピナニル基、ツヨイル基、カルイル基、カンファニル基などが挙げられる。



## 【 0 0 1 8 】

$C_{1-10}$ アルキル基とは、 $C_{1-10}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-エチルブチル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などが挙げられる。

## 【 0 0 1 9 】

製薬学的に許容される塩としては、例えば、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、モノメチルモノエタノールアミン、トロメタミン、リジン、テトラアルキルアンモニウム、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどとの塩が挙げられる。

## 【 0 0 2 0 】

好ましい本発明化合物は、式(I)において、 $R^1$ が $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{1-4}$ アルキル $C_{3-10}$ のシクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{5-10}$ 分枝鎖状アルキル基、 $C_{5-10}$ 分枝鎖状アルケニル基、 $C_{5-10}$ 分枝鎖状アルキニル基又は架橋環式炭化水素基である化合物である。更に好ましくは、式(I)において、Xが $\alpha$ 又は $\beta$ 置換の塩素原子又は臭素原子であり、 $R^1$ が $C_{3-10}$ シクロアルキル基又は $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキル基であり、 $R^2$ が水素原子又は $C_{1-10}$ アルキル基である化合物である。

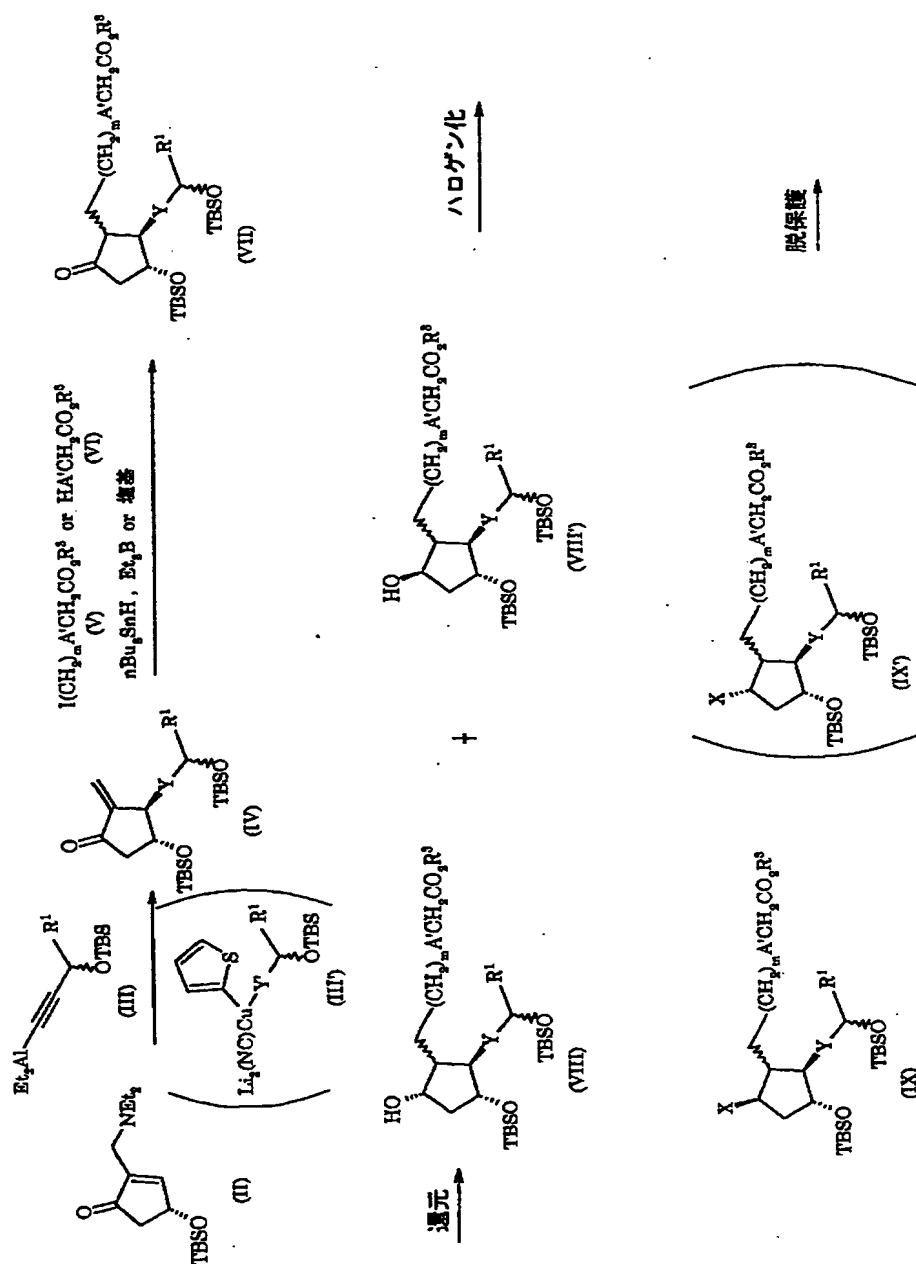
## 【 0 0 2 1 】

## 【発明の実施の形態】

式(I)の化合物は、例えば以下の反応式に要約する方法により製造できる。

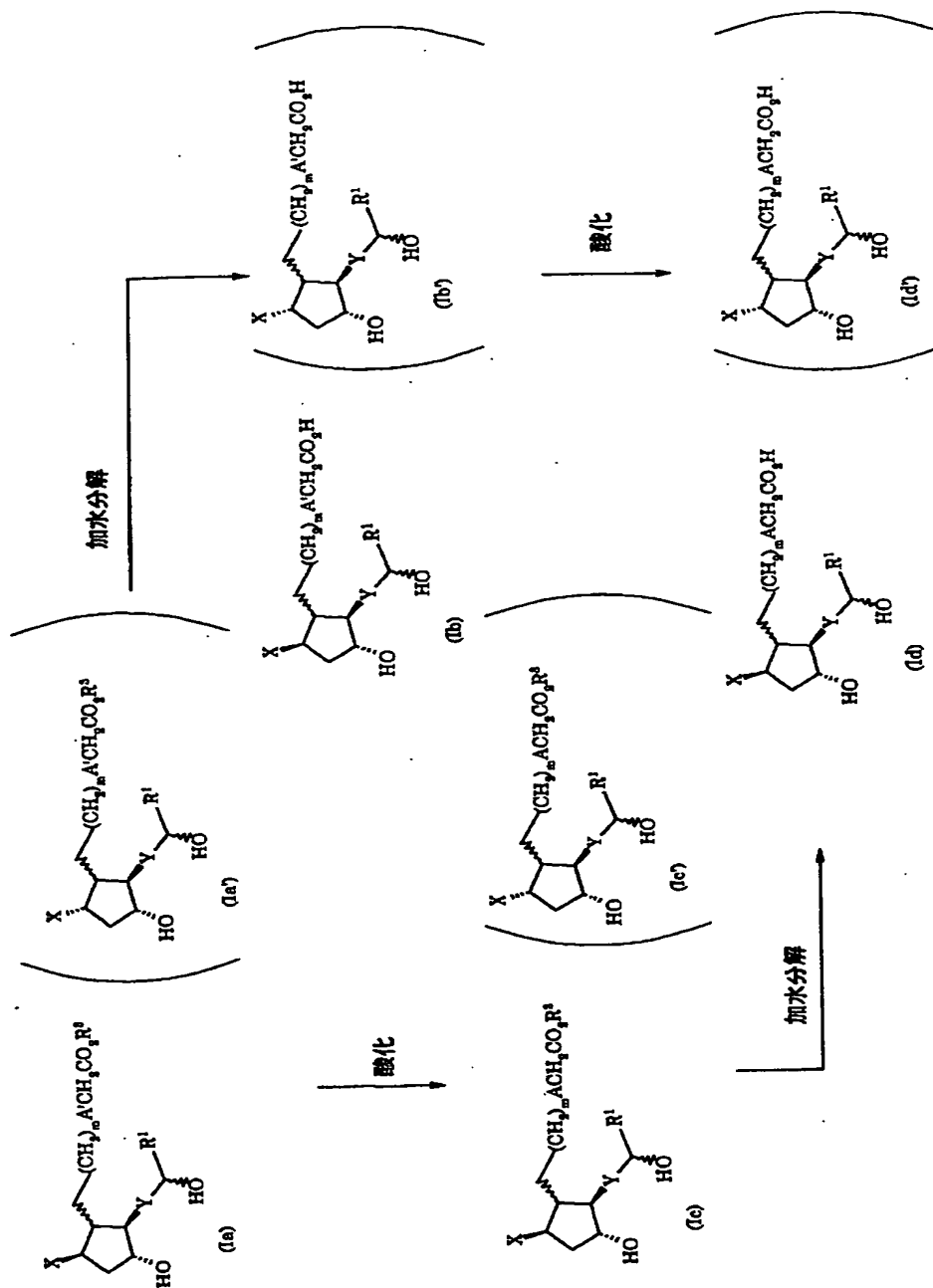
## 【 0 0 2 2 】

【化 3】



【0023】

【化 4】



【0024】

(反応式中、A'は $O(CH_2)_n$ 、 $S(CH_2)_n$ 、 $O(CH_2)_qO(CH_2)_r$ 、 $O(CH_2)_qS(CH_2)_r$ 、 $S(CH_2)_qS(CH_2)_r$ 又は $S(CH_2)_qO(CH_2)_r$ を示し、Y'はエチレン基又はビニレン基を示し、 $R^3$ は $C_{1-10}$ アルキル基又は $C_{3-10}$ シクロアル

キル基を示し、TBSはtert-ブチルジメチルシリル基を示し、A、X、Y、R<sup>1</sup>及びmは前記と同意義である。 ) 。

## 【 0 0 2 5 】

上記反応式を説明すると、

(1) まず、佐藤らの方法 [ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.), 第53巻、第5590頁(1988年)] により公知の式(II)の化合物に、式(III)又は式(III')で示される化合物0.8~2.0当量を-10~30℃、好ましくは0~10℃で不活性溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、n-ヘキサンなど)中で反応させることにより立体特異的に式(IV)の化合物を得る。

## 【 0 0 2 6 】

(2) 式(IV)の化合物を式(V)あるいは式(VI)で表される化合物0.5~4当量とラジカル発生剤(例えば、アゾビスイソブチロニトリル、アゾビスシクロヘキサンカルボニトリル、過酸化ベンゾイル、トリエチルボランなど)0.05~2当量、さらに必要に応じて、ラジカル性還元剤(例えば、水素化トリブチルスズ、水素化トリフェニルスズ、水素化ジブチルスズ、水素化ジフェニルスズなど)1~5当量を用い不活性溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、n-ヘキサン、n-ペンタン、アセトンなど)中、-78~100℃で反応させることにより、式(VII)の化合物を得る。また、場合によっては塩基(例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピリジン、ジメチルアニリンなどの有機アミン、ポリビニルポリピロリドン、ジイソプロピルアミノメチル-ポリスチレン、(ピペリジノメチル)ポリスチレンなどの塩基レジン)0.05~2当量、さらに必要に応じて2価のパラジウム錯体もしくは錯塩(例えば、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)、塩化パラジウムなど)0.01~0.5当量を用い不活性溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、n-ヘキサン、n-ペンタン、アセトンなど)中、-78~100℃で反応させることによっても、式(VII)の化合物を得ることができる。

## 【 0 0 2 7 】

(3) 式(VII)の化合物を水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素ナトリウム、リチウム トリシアノボロヒド、リチウム トリsec-ブチルボロヒドなどの還元剤0.5～5当量を有機溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチルアルコール、メチルアルコールなど)中、 $-78 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させ、式(VIII)及び式(VIII')の化合物を得る。これらの式(VIII)及び式(VIII')の化合物は、カラムクロマトグラフィーなどの通常用いられる分離法にて精製することができる。

## 【0028】

(4) 式(VIII) (又は式(VIII'))の化合物を、例えばメタンスルホニルクロリドあるいはp-トルエンスルホニルクロリド1～6当量をピリジンなどの適当な溶媒中、必要に応じて0.8～6当量の4-ジメチルアミノピリジン存在下、 $-20 \sim 40^{\circ}\text{C}$ でメシル化あるいはトシル化した後、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド1～16当量でクロル化し式(IX) (又は式(IX'))の化合物(Xは塩素原子)を得る。ここでブロム化、フッ素化も通常の方法で行うことができる。例えば、ブロム化は、1～10当量の四臭化炭素を用い、トリフェニルホスフィン1～10当量及びピリジン1～10当量の存在下、アセトニトリル中反応させることにより得られる。フッ素化は、例えば塩化メチレン中、ジエチルアミノサルファートリフロリド(DAST) 5～20当量を反応させることにより得られる。

## 【0029】

(5) 式(IX) (又は式(IX'))の化合物をフッ化水素酸、ピリジニウム ポリ(ハイドロゲンフロリド)、塩酸などを用い通常行われる条件にて、メタノール、エタノール、アセトニトリルあるいはこれらの混合溶媒又は、これらと水との混合溶媒中、水酸基の保護基であるtert-ブチルジメチルシリル基をはずし、式(I)において、Aが $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2$ 及び $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2$ 以外であり、かつRが水素原子以外の基である本発明に係わるの式(Ia) (又は式(Ia'))のPG誘導体を得る。

## 【0030】

(6) 式(Ia) (又は式(Ia'))の化合物を1～6当量の塩基を用い、通常加水分解に用いられる溶媒中にて加水分解することにより、本発明に係わる式(Ib) (又

は式(Ib'))のPG誘導体を得る。塩基としては、水酸化リチウム、炭酸カリウムなどが例示され、溶媒としては、アセトニトリル、アセトン、メタノール、エタノール、水あるいはこれらの混合溶媒などが例示される。

#### 【0031】

また、式(Ia)の化合物をリン酸緩衝液、トリスー塩酸緩衝液などの緩衝液中、必要に応じて有機溶媒（アセトン、メタノール、エタノールなどの水と混和するもの）を用いて酵素と反応させることにより加水分解することにより、本発明に係わるPG誘導体、式(Ib)を得る。酵素としては、微生物が生産する酵素（例えば、キャンディダ属、シュードモナス属に属する微生物が生産する酵素）、動物の臓器から調製される酵素（例えば、ブタ肝臓やブタ膵臓より調製される酵素）などであり、市販の酵素で具体例を挙げると、リパーゼVII（シグマ社製、キャンディダ属の微生物由来）、リパーゼAY（天野製薬製、キャンディダ属の微生物由来）、リパーゼPS（天野製薬製、シュードモナス属の微生物由来）、リパーゼMF（天野製薬製、シュードモナス属の微生物由来）、PLE（シグマ社製、ブタ肝臓より調製）、リパーゼII（シグマ社製、ブタ膵臓より調製）、リポプロテインリパーゼ（東京化成工業社製、ブタ膵臓より調製）などである。

酵素の使用量は、酵素の力価及び基質〔式(Ia)の化合物〕の量に応じて適宜選択すればよいが、通常は基質の0.1～20倍重量部である。反応温度は、25～50℃、好ましくは30～40℃である。

#### 【0032】

(7) 式(Ia)（又は式(Ia'））の化合物をメタ過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素水、過酢酸、m-クロロ過安息香酸、tert-ブチルヒドロペルオキシドなどの酸化剤を用い、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、塩化メチレン、水あるいはこれらの混合溶媒中、-20～50℃で反応させ本発明に係わる式(Ic)

（又は式(Ic'））のPG誘導体を得る。

#### 【0033】

(8) 式(Ic)（又は式(Ic'））の化合物を上記(6)と同様に加水分解することにより本発明に係わる式(Id)（又は式(Id'））のPG誘導体得られる。また、式(Ib)（又は式(Ib'））を用い上記(7)と同様にして酸化することによっても

本発明に係わる式(I<sub>d</sub>) (又は式(I<sub>d</sub>')) のPG誘導体を得ることができる。

## 【 0 0 3 4 】

本発明に係る代表的な式(I)の化合物としては下記を挙げるることができる。

化合物	X	Y	m	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	8位	15位
1	β-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O	シクロヘキシル	メチル	α	α
2	β-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O	シクロヘキシル	水素	α	α
3	β-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	シクロヘキシル	tert-ブチル	α	α
4	β-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	シクロヘキシル	メチル	α	α
5	β-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	シクロヘキシル	水素	α	α
6	β-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	SCH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	シクロヘキシル	メチル	α	α
7	β-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	SCH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	シクロヘキシル	水素	α	α
8	β-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	シクロペンチル	メチル	α	α
9	β-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	シクロペンチル	水素	α	α
10	β-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	シクロヘプチル	メチル	α	α
11	β-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	シクロヘプチル	水素	α	α
12	β-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	シクロヘキシルメチル	水素	α	α
13	β-Br	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	n-ヘンチル	水素	β	α
14	β-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	n-ヘンチル	水素	α	α
15	α-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	n-ヘンチル	水素	α	α
16	β-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S	シクロヘキシル	メチル	α	α
17	β-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S	シクロヘキシル	水素	α	α
18	β-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	SCH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub>	シクロヘキシル	メチル	α	α
19	β-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	SCH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub>	シクロヘキシル	水素	α	α
20	β-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S	シクロペンチル	メチル	α	α
21	β-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S	シクロペンチル	水素	α	α
22	β-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S	シクロヘプチル	メチル	α	α
23	β-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S	シクロヘプチル	水素	α	α
24	β-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S	シクロヘキシルメチル	メチル	α	α

2 5	$\beta$ -Cl	$\text{CH}_2\text{CH}_2$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘキシルメチル	水素	$\alpha$	$\alpha$
2 6	$\beta$ -Cl	$\text{CH}_2\text{CH}_2$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	n-ヘンチル	水素	$\beta$	$\beta$
2 7	$\alpha$ -Cl	$\text{CH}_2\text{CH}_2$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	n-ヘンチル	水素	$\alpha$	$\alpha$
2 8	$\beta$ -Cl	(Z)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘキシル	メチル	$\alpha$	$\alpha$
2 9	$\beta$ -Cl	(Z)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$
3 0	$\beta$ -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘキシル	メチル	$\alpha$	$\alpha$
3 1	$\beta$ -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$
3 2	F	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘキシル	メチル	$\alpha$	$\alpha$
3 3	F	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$
3 4	$\beta$ -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘンチル	水素	$\alpha$	$\beta$
3 5	$\beta$ -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘンチルメチル	水素	$\alpha$	$\alpha$
3 6	$\beta$ -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	(R)-2-メチルヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$
3 7	$\beta$ -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	(S)-2-メチルヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$
3 8	$\beta$ -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	(R)-1-メチル-3-ヘキシニル	水素	$\alpha$	$\alpha$
3 9	$\beta$ -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	(S)-1-メチル-3-ヘキシニル	水素	$\alpha$	$\alpha$
4 0	$\beta$ -Cl	(Z)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘキシル	メチル	$\alpha$	$\alpha$
4 1	$\beta$ -Cl	(Z)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$
4 2	$\beta$ -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘキシル	メチル	$\alpha$	$\alpha$
4 3	$\beta$ -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$
4 4	$\beta$ -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘンチル	水素	$\alpha$	$\beta$
4 5	$\beta$ -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘンチルメチル	水素	$\alpha$	$\alpha$
4 6	$\beta$ -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	(R)-2-メチルヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$
4 7	$\beta$ -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	(S)-2-メチルヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$
4 8	$\beta$ -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{O})$	(R)-2-メチルヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$
4 9	$\beta$ -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{O})$	(S)-2-メチルヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$
5 0	$\beta$ -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	(R)-1-メチル-3-ヘキシニル	水素	$\alpha$	$\alpha$
5 1	$\beta$ -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	(S)-1-メチル-3-ヘキシニル	水素	$\alpha$	$\alpha$
5 2	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘキシル	メチル	$\alpha$	$\alpha$
5 3	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$



5 4	$\alpha$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘキシル	メチル	$\alpha$	$\alpha$
5 5	$\alpha$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$
5 6	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘンチル	水素	$\alpha$	$\alpha$
5 7	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘプチル	水素	$\alpha$	$\alpha$
5 8	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘンチルメチル	水素	$\alpha$	$\alpha$
5 9	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘキシルメチル	水素	$\alpha$	$\alpha$
6 0	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	(R)-2-メチルヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$
6 1	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	(S)-2-メチルヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$
6 2	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	(R)-2,6-ジメチル-5-ヘプテニル	水素	$\alpha$	$\alpha$
6 3	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	(S)-2,6-ジメチル-5-ヘプテニル	水素	$\alpha$	$\alpha$
6 4	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{SCH}_2\text{SCH}_2$	シクロヘキシル	メチル	$\alpha$	$\alpha$
6 5	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{SCH}_2\text{SCH}_2$	シクロヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$
6 6	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘキシル	メチル	$\alpha$	$\alpha$
6 7	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$
6 8	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{O})$	シクロヘキシル	メチル	$\alpha$	$\alpha$
6 9	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{O})$	シクロヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$
7 0	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{O})_2$	シクロヘキシル	メチル	$\alpha$	$\alpha$
7 1	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{O})_2$	シクロヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$
7 2	$\alpha$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘキシル	メチル	$\alpha$	$\alpha$
7 3	$\alpha$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$
7 4	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘンチル	水素	$\alpha$	$\alpha$
7 5	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘプチル	水素	$\alpha$	$\alpha$
7 6	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘンチルメチル	水素	$\alpha$	$\alpha$
7 7	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘキシルメチル	水素	$\alpha$	$\alpha$
7 8	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	(R)-2-メチルヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$
7 9	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	(S)-2-メチルヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$
8 0	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	(R)-2,6-ジメチル-5-ヘプテニル	水素	$\alpha$	$\alpha$
8 1	$\beta$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	(S)-2,6-ジメチル-5-ヘプテニル	水素	$\alpha$	$\alpha$
8 2	$\alpha$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	(R)-2-メチルヘキシル	水素	$\alpha$	$\alpha$

8 3	$\alpha$ -Cl	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	(S)-2-メチルヘキシル	水素	$\beta$	$\beta$
8 4	F	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	(R)-2,6-ジメチル-5-ヘプテニル	水素	$\alpha$	$\alpha$
8 5	F	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	(S)-2,6-ジメチル-5-ヘプテニル	水素	$\alpha$	$\alpha$

(Z)CH=CH:シスビニル, (E)CH=CH:トランスビニル, 8位:7位炭素原子と8位炭素原子の結合, 15位:15位炭素原子と水酸基の結合

本発明の化合物は、全身的又は局所的に、経口又は非経口的（静脈内投与）に、慣用の投与剤型で投与することができる。経口投与の製剤としては、例えば錠剤、粉剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、液剤、乳剤、懸濁剤等を用いることができ、これらは通常の方法により製造することができる。静脈内投与の製剤としては、水性又は非水性溶液剤、乳剤、懸濁剤、使用直前に注射溶媒に溶解して使用する固形製剤等を用いることができる。また、本発明の化合物は、 $\alpha$ 、 $\beta$ もしくは $\gamma$ -シクロデキストリン又はメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成させて製剤化することもできる。更に、その水性又は非水性溶液剤、乳剤、懸濁剤等を注射等により投与することができる。投与量は年齢、体重等により異なるが、成人に対し1 ng～1 mg/日であり、これを1日1回又は数回に分けて投与する。

#### 【0035】

##### 【発明の効果】

本発明化合物はプロスタグランジンD<sub>2</sub>様のアゴニスト作用を示し、腎疾患、虚血性心疾患及び心不全、高血圧などの循環器疾患並びに緑内障等の治療剤として有用である。

また、本発明に係る化合物は十分な睡眠誘発作用を有し、しかも安定性、脳内移行性も優れており、睡眠誘発作用を示す医薬として有用である。

#### 【0036】

##### 【試験例】

ウシ胎児気管由来細胞EBTr [NBL-4]におけるcAMP酸性促進作用の測定

24 ウェルプレート（住友ベークライト社製）に、ウシ胎児気管由来細胞 E B T r [N B L - 4]（大日本製薬社製）を  $6 \times 10^4$  セル/ウェルで撒き、増殖培地（10% コウシ血清、2 mM グルタミン、非必須アミノ酸を含む MEM アール培地）で 48 時間培養した。続いて、被験化合物および 0.5 mM の 3-イソブチル-1-メチルキサンチンを含む 0.5 ml の増殖培地で 15 分間培養した。反応終了後、細胞をリン酸緩衝液（ $\text{Ca}^{++}$ 、 $\text{Mg}^{++}$  不含）で洗浄し、65% エタノール水溶液 0.6 ml を加え 4℃ で 1 時間放置し、生成した cAMP を抽出した。溶媒を遠心エバポレーターで留去した後、cAMP 量を cAMP E I A S y s t e m（アマシャム社製）を用いて測定した。

【0037】

この結果を表 1 に示す。

注）表中の化合物 53 および 67 は、後記実施例で製造した化合物である。被験化合物はエタノール溶液とし、コントロールは溶媒処理群として比較を行った。

【0038】

以上の結果、化合物 53 および 67 は、強力な cAMP 産生促進作用を有することが判る。

【0039】

【表 1】

化合物 (化合物の濃度: $1 \times 10^{-6}$ )	cAMP 産生促進作用 (PGD <sub>2</sub> に対する%)
化合物 53	854
化合物 67	718

【0040】

【実施例】

以下、本発明を実施例及び試験例を挙げてより具体的に説明するが、本発明は

これらの記載によってなんら制限されるものではない。なお、化合物の命名中、「16,17,18,19,20-ペンタノル」の「ノル」とは、その位置の炭素鎖がないことを意味する（例の場合だと17～20位の炭素鎖がないことを意味する。）。

## 【0041】

## 製造例1

5-メルカプト-3-オキサペンタン酸 メチルエステル

チオウレア（2.17g）のメタノール（19ml）の混合物を30分間加熱環流下撈拌後、5-ヨウド-3-オキサペンタン酸 メチルエステル（6.96g）を室温にて加え5時間加熱環流下撈拌した。次いでソディウム メトキシド（7.70g）を室温にて加え、さらに2時間加熱環流下撈拌した。室温まで冷却後、1M塩酸（120ml）を加え酸性とした後、酢酸エチル抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過、濃縮後、粗生成物をメタノール（28.5ml）に溶解し、濃硫酸（1.5ml）を加え、室温で一夜撈拌した。反応液に水（80ml）および飽和食塩水（50ml）を加え、酢酸エチル抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝6：1）で精製し、標記化合物（2.39g）を得た。

## 【0042】

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz,)  $\delta$  ppm: 1.62(t, J=8.4Hz, 1H), 2.67-2.82(m, 2H), 3.63-3.99(m, 2H), 3.77(s, 3H), 4.14(s, 2H)

IR(neat): 2953, 1755, 1438, 1289, 1213, 1137, 1004, 705  $\text{cm}^{-1}$ .

## 【0043】

## 製造例2

5-メルカプト-3-チアペンタン酸 メチルエステル

製造例1において、5-ヨウド-3-オキサペンタン酸 メチルエステルの代わりに、5-ヨウド-3-チアペンタン酸 メチルエステルを用い、製造例1と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

## 【0044】

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm; 1.72(t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 2.68-2.93(m, 4H), 3.26(s, 2H), 3.75(s, 3H)

IR(neat): 2951, 2560, 1734, 1435, 1409, 1280, 1197, 1152, 1132, 1008, 875  $\text{cm}^{-1}$ .

【 0 0 4 5 】

# 【実施例】

## 実施例 1

9-デオキシ-9 $\beta$ -クロロ-3-オキサ-6-チア-13, 14-ジデヒドロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-PG F<sub>1</sub> $\alpha$  メチルエステル (化合物 5 2)

(1) (3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパー-1-イン (6.58g) をトルエン 80ml に溶解し、0℃でn-ブチルリチウム (3.0M, ヘキサン溶液、8.0ml) を加え、同温度で30分間攪拌した。この溶液に0℃でジエチルアルミニウムクロリド (0.95M, ヘキサン溶液、29.0ml) を加え、室温まで30分間攪拌した。この溶液に室温で(4R)-2-(N,N-ジエチルアミノ)メチル-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペント-2-エン-1-オン (0.25M, トルエン溶液、80.0ml) を加え、15分間攪拌した。反応液をヘキサン (190ml) - 飽和塩化アンモニウム水溶液 (190ml) - 塩酸水溶液 (3M, 56ml) の混合液に攪拌しながら加えた後、有機層を分離し、飽和重曹水溶液 (50ml) で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後濃縮して得た残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: エーテル = 10:1) で精製して(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパー-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オン (7.92g) を得た。

【 0 0 4 6 】

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm; 0.07, 0.08 and 0.12(3s, 12H), 0.88(s, 18H), 0.92-1.92(m, 11H), 2.32(dd,  $J=17.8, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 2.71(dd,  $J=17.8, 6.5\text{Hz}$ , 1H), 3.48-3.58(m, 1H), 4.11(dd,  $J=6.2, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 4.20-4.32(m, 1H), 5.55(d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 1H), 6.13(d,  $J$

=3.0Hz, 1H). IR(neat); 2930, 2850, 1375, 1640, 1470, 1380, 1255, 830, 770 $\text{cm}^{-1}$ .

## 【 0 0 4 7 】

(2) 上記(1)で得た化合物(1.43g)および5-メルカプト-3-オキサペンタン酸 メチルエステル(500mg)のクロロホルム(13.6ml)溶液に、ジイソプロピルアミン(0.082ml)を室温に加え、同温度で一夜放置した。反応液を希塩酸、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、濃縮後得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=92:8)で精製し、3-オキサ-6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub> メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)(712mg)を得た。

## 【 0 0 4 8 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm; 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.13(s, 3H), 0.82-1.92(m, 11H), 0.89(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.22(dd, J=18.0, 6.4Hz, 1H), 2.40-2.82(m, 2H), 2.77(t, J=6.7Hz, 2H), 2.92(d, 5.9Hz, 2H), 3.09-3.20(m, 1H), 3.71(t, J=6.7Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 4.08(dd, J=6.2, 1.8Hz, 1H), 4.13(s, 2H), 4.28-4.42(m, 1H)

IR(neat); 2930, 2855, 2236, 1752, 1472, 1464, 1451, 1390, 1362, 1252, 1208, 1138, 1066, 1006, 940, 898, 837, 779, 670, 579  $\text{cm}^{-1}$ .

## 【 0 0 4 9 】

(3) 上記(2)で得た化合物(600mg)のメチルアルコール(9.6ml)溶液を0℃に冷却し、水素化ホウ素カリウム(191mg)を加え15分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1)で精製して、3-オキサ-6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)(342mg)および

3-オキサー6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF<sub>1</sub> $\beta$  メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) (210mg) を得た。

## 【0050】

3-オキサー6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF<sub>1</sub> $\alpha$  メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm; 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 6H), 0.83-2.22(m, 15H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.50-2.64(m, 1H), 2.72-2.96(m, 4H), 3.74(t, J=6.6 Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 4.07(dd, J=6.4, 1.8Hz, 1H), 4.14(s, 2H), 4.18-4.33(m, 2H)

IR(neat); 3514, 2929, 2855, 2235, 1758, 1472, 1464, 1451, 1388, 1362, 1251, 1214, 1138, 1100, 1062, 1006, 927, 898, 837, 777, 668 cm<sup>-1</sup>。

## 【0051】

3-オキサー6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF<sub>1</sub> $\beta$  メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm; 0.07(s, 3H), 0.08(s, 6H), 0.11(s, 3H), 0.83-2.09(m, 15H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.35(ddd, J=10.0, 6.3, 1.8Hz, 1H), 2.46-3.12(m, 4H), 3.67-3.81(m, 2H), 3.76(s, 3H), 4.05-4.30(m, 2H), 4.08(dd, J=6.3, 1.6Hz, 1H), 4.13(s, 2H)

IR(neat); 3469, 2952, 2929, 2855, 2236, 1758, 1472, 1463, 1451, 1389, 1361, 1252, 1214, 1138, 1066, 1006, 927, 898, 837, 777, 669 cm<sup>-1</sup>。

## 【0052】

(4) アルゴン気流下、上記(3)で得た 3-オキサー6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF<sub>1</sub> $\alpha$  メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) (520mg) のピリジン (8.3ml) 溶液に、0℃でメタンスルホニルクロリド (0.128ml) を加え、室温にて4時間攪拌し

た。この溶液にトルエン (8.3 ml) およびテトラ *n*-ブチルアンモニウムクロリド (1.84 g) を加え、45℃で2日間攪拌した。これに水を加え、*n*-ヘキサン抽出し、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、濾過した。濾液を減圧下濃縮、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; *n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 49:1) で精製し、9-デオキシ-9β-クロロ-3-オキサ-6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF<sub>1α</sub>メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) (465 mg) を得た。

## 【0053】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm; 0.07(s, 3H), 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.82-1.92(m, 11H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.13-2.42(m, 3H), 2.57(ddd, J=9.1, 5.3, 1.8Hz, 1H), 2.81(t, J=6.7Hz, 2H), 2.88(dd, J=5.4, 0.8Hz, 2H), 3.74(t, J=6.7Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 4.05-4.34(m, 2H), 4.08(dd, J=6.2, 1.8Hz, 1H), 4.14(s, 2H)  
IR(neat); 2952, 2929, 2855, 2236, 1758, 1746, 1472, 1464, 1451, 1389, 1362, 1252, 1208, 1138, 1100, 1006, 939, 898, 837, 777, 669 cm<sup>-1</sup>。

## 【0054】

(5) 上記(4)で得た化合物 (460 mg) のメチルアルコール (14.2 ml) 溶液に、室温で濃塩酸 (0.071 ml) を加え、3.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和重曹水の混合液に加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチル抽出し、有機層を合わせて飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; *n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 ~ 2:1) で精製して、標記化合物 (240 mg) を得た。

## 【0055】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm; 0.92-2.00(m, 13H), 2.22-2.48(m, 3H), 2.65(ddd, J=10.0, 6.4, 1.9Hz, 1H), 2.83(t, J=6.6Hz, 2H), 2.92(d, J=5.1Hz, 2H), 3.75(t, J=6.6Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 4.10-4.29(m, 2H), 4.15(s, 2H), 4.33-4.46(m, 1H)  
IR(neat); 3400, 2925, 2853, 2236, 1752, 1746, 1440, 1288, 1218, 1138, 1083, 1011, 95



5,893,834,704,579  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0056】

### 実施例 2

9-デオキシ-9 $\beta$ -クロロ-3-オキサ-6-チア-13, 14-ジデヒドロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-PGF<sub>1</sub> $\alpha$  (化合物 53)

実施例 1 で得た化合物 (215 mg) のメチルアルコール (17.1 ml) - 水 (1.7 ml) 溶液に、水酸化リチウム・1水和物 (108 mg) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。1N 塩酸を加え弱酸性とした後、酢酸エチル抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) で精製して、標記化合物 (191 mg) を得た。

【0057】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm: 0.92-1.94(m, 11H), 2.16-2.48(m, 3H), 2.64(ddd, J=10.1, 6.8, 1.8Hz, 1H), 2.72-3.07(m, 2H), 2.83(t, J=6.4Hz, 2H), 3.77(t, J=6.4Hz, 2H), 3.92-4.64(m, 6H), 4.17(s, 2H)

IR(neat); 3368, 2924, 2854, 2236, 1734, 1450, 1429, 1348, 1278, 1230, 1132, 1083, 1008, 954, 893, 834, 758, 676, 578  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0058】

### 実施例 3

9-デオキシ-9 $\beta$ -クロロ-3, 6-ジチア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF<sub>1</sub> $\alpha$  メチルエステル (化合物 66)

(1) 実施例 1 (2) において、5-メルカプト-3-オキサペンタン酸 メチルエステルの代わりに 5-メルカプト-3-チアペンタン酸 メチルエステルを用い、実施例 1 (2) と実質的に同様にして、3, 6-ジチア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub> メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) (1.42 g) を得た。

## 【 0 0 5 9 】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.08(\text{s}, 3\text{H}), 0.09(\text{s}, 3\text{H}), 0.10(\text{s}, 3\text{H}), 0.13(\text{s}, 3\text{H}),$   
 $0.84-1.93(\text{m}, 11\text{H}), 0.89(\text{s}, 9\text{H}), 0.90(\text{s}, 9\text{H}), 2.22(\text{dd}, J=18.0, 6.4\text{Hz}, 1\text{H}), 2.41-2.5$   
 $5(\text{m}, 1\text{H}), 2.64-2.96(\text{m}, 7\text{H}), 3.07-3.18(\text{m}, 1\text{H}), 3.27(\text{s}, 2\text{H}), 3.75(\text{s}, 3\text{H}), 4.09(\text{dd}, J=$   
 $6.4, 1.5\text{Hz}, 1\text{H}), 4.29-4.41(\text{m}, 1\text{H})$

IR(neat); 2929, 2855, 2236, 1746, 1472, 1464, 1436, 1407, 1390, 1362, 1257, 1121, 10  
 65, 1006, 940, 898, 837, 778, 670  $\text{cm}^{-1}$ .

## 【 0 0 6 0 】

(2) 上記 (1) で得た化合物を用い、実施例 1 (3) と実質的に同様にして、  
 3, 6-ジチア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘ  
 キシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1\alpha$  メチルエステル 11, 15-  
 ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) および 3, 6-ジチア-1  
 6, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14  
 -ジデヒドロ-PGF $_1\beta$  メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブ  
 チルジメチルシリル エーテル) を得た。

## 【 0 0 6 1 】

3, 6-ジチア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロ  
 ヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1\alpha$  メチルエステル 11, 15  
 -ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.08(\text{s}, 3\text{H}), 0.09(\text{s}, 3\text{H}), 0.10(\text{s}, 6\text{H}), 0.84-2.20(\text{m},$   
 $15\text{H}), 0.89(\text{s}, 9\text{H}), 0.90(\text{s}, 9\text{H}), 2.50-2.64(\text{m}, 1\text{H}), 2.73-2.96(\text{m}, 6\text{H}), 3.27(\text{s}, 2\text{H}), 3$   
 $.75(\text{s}, 3\text{H}), 4.08(\text{dd}, J=6.2, 1.8\text{Hz}, 1\text{H}), 4.20-4.33(\text{m}, 2\text{H})$

IR(neat); 3436, 2929, 2855, 2236, 1740, 1472, 1463, 1436, 1387, 1362, 1256, 1100, 10  
 62, 1006, 898, 836, 777, 670  $\text{cm}^{-1}$ .

## 【 0 0 6 2 】

3, 6-ジチア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロ  
 ヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1\beta$  メチルエステル 11, 15  
 -ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.07(\text{s}, 3\text{H}), 0.08(\text{s}, 6\text{H}), 0.11(\text{s}, 3\text{H}), 0.83-2.07(\text{m}$

,15H),0.88(s,9H),0.90(s,9H),2.36(ddd,J=10.0,6.4,1.5Hz,1H),2.49-3.06(m,4H),2.56(dd,J=13.2,9.4Hz,1H),3.00(dd,J=13.2,4.3Hz,1H),3.27(s,2H),3.75(s,3H),4.04-4.31(m,3H)

IR(neat);3468,2929,2855,2236,1740,1472,1464,1436,1388,1362,1338,1279,1252,1100,1066,1006,898,836,777,670  $\text{cm}^{-1}$ 。

## 【 0 0 6 3 】

(4) 上記(2)で得た 3, 6-ジチア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF<sub>1</sub> $\alpha$  メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9 $\beta$ -クロロ-3, 6-ジチア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF<sub>1</sub> $\alpha$  メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

## 【 0 0 6 4 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz)  $\delta$  ppm;0.08(s,6H),0.09(s,3H),0.11(s,3H),0.80-1.92(m,11H),0.88(s,9H),0.90(s,9H),2.14-2.39(m,3H),2.57(ddd,J=9.1,5.0,1.6Hz,1H),2.74-2.96(m,6H),3.27(s,2H),3.75(t,J=6.7Hz,2H),4.05-4.34(m,2H),4.09(dd,J=6.3,1.6Hz,1H)

IR(neat);2929,2855,2236,1740,1472,1464,1436,1389,1362,1278,1257,1100,1006,962,927,898,836,778,669,588  $\text{cm}^{-1}$ 。

## 【 0 0 6 5 】

(5) 上記(4)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

## 【 0 0 6 6 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz)  $\delta$  ppm;0.98-2.02(m,13H),2.22-2.47(m,3H),2.62(ddd,J=10.1,6.4,1.8Hz,1H),2.75-2.99(m,6H),3.28(s,2H),3.76(s,3H),4.10(m,2H),4.06-4.27(m,2H),4.32-4.47(m,1H)

IR(neat);3400,2925,2852,2236,1734,1730,1436,1284,1203,1142,1083,1008,893,833,773,692,578  $\text{cm}^{-1}$ 。

## 【0067】

## 実施例4

9-デオキシ-9 $\alpha$ -クロロ-3, 6-ジチア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF<sub>1</sub> $\beta$ メチルエステル (化合物72)

(1) 実施例3(2)で得た 3, 6-ジチア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF<sub>1</sub> $\beta$ メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9 $\alpha$ -クロロ-3, 6-ジチア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF<sub>1</sub> $\beta$ メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) を得た。次いで、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

## 【0068】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm; 0.87-2.34(m, 15H), 2.57-3.00(m, 8H), 3.28(s, 2H), 3.75(s, 3H), 4.12-4.40(m, 2H), 4.53-4.63(m, 1H)

IR(neat); 3400, 2924, 2851, 2236, 1734, 1436, 1283, 1141, 1082, 1009, 893, 837, 689 cm<sup>-1</sup>。

## 【0069】

## 実施例5

9-デオキシ-9 $\beta$ -クロロ-3, 6-ジチア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF<sub>1</sub> $\alpha$  (化合物67)

実施例3で得た化合物を用いて、実施例2と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

## 【0070】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm; 0.92-2.00(m, 11H), 2.15-3.12(m, 10H), 3.23(d, J=14.2Hz, 1H), 3.32(d, J=14.2Hz, 1H), 3.57-4.03(br, 3H), 4.06-4.28(m, 1H), 4.24(dd, J=6.2, 2.0Hz, 1H), 4.34-4.49(m, 1H)

特 2 0 0 0 - 1 8 9 1 2 1

IR(neat); 3368, 2925, 2853, 2236, 1718, 1450, 1424, 1278, 1206, 1149, 1082, 1005, 957, 921, 893, 876, 833, 758, 670, 578  $\text{cm}^{-1}$ 。

【書類名】 要約書

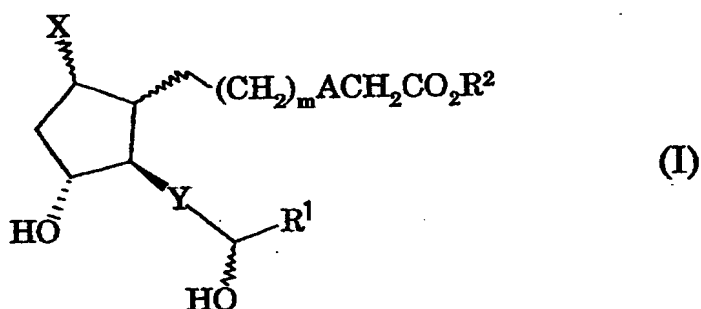
【要約】

【課題】

本発明の目的は、優れたプロスタグランジンD<sub>2</sub>様のアゴニスト作用及び睡眠誘発作用を有する新規なプロスタグランジン誘導体を提供することにある。

【解決手段】 式

【化1】



(式中、Xは $\alpha$ 又は $\beta$ 置換のハロゲン原子を示し、Yはエチレン基、ビニレン基又はエチニレン基を示し、Aは $O(CH_2)_n$ 、 $S(O)_p(CH_2)_n$ 、 $O(CH_2)_qO(CH_2)_r$ 、 $O(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_r$ 、 $S(O)_p(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_r$ 又は $S(O)_p(CH_2)_qO(CH_2)_r$ を示し、 $R^1$ は $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{5-10}$ アルキル基、 $C_{5-10}$ アルケニル基、 $C_{5-10}$ アルキニル基又は架橋環式炭化水素基を示し、 $R^2$ は水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基又は $C_{3-10}$ シクロアルキル基を示し、m及びpはそれぞれ0、1又は2を示し、nは1～5の整数を示し、qは1～3の整数を示し、rは0又は1を示す。)で表されるプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

【選択図】 なし

特 2 0 0 0 - 1 8 9 1 2 1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 0 - 1 8 9 1 2 1
受付番号	5 0 0 0 0 7 8 8 2 8 3
書類名	特許願
担当官	第七担当上席 0 0 9 6
作成日	平成 1 2 年 6 月 2 6 日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成12年 6月23日

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002819]

1. 変更年月日 1990年 8月22日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 東京都豊島区高田3丁目24番1号  
氏 名 大正製薬株式会社



特2000-189121

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000172282]

1. 変更年月日 1990年 8月16日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 神奈川県藤沢市鵠沼東3-1-219  
氏 名 佐藤 史衛

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**